

Arbeit unter Leitung von Dr. J. Schneider

**Komplikationen des verkalkten Anulus
fibrosus mitralis des Herzens**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
Felix A. R. MÜLLER
von Winterthur ZH und Oberengstringen ZH

Genehmigt auf Antrag von Prof. Chr. Hedinger

Zürich
Schwabe & Co. AG · Verlag · Basel
1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507201_0088

Arbeit unter Leitung von Dr. J. Schneider

**Komplikationen des verkalkten Anulus
fibrosus mitralis des Herzens**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
Felix A. R. MÜLLER
von Winterthur ZH und Oberengstringen ZH

Genehmigt auf Antrag von Prof. Chr. Hedinger

Zürich
Schwabe & Co. AG · Verlag · Basel
1980

Herrn Dr. J. Schneider möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit, für seine wertvollen Ratschläge und Mithilfe herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Chr. Hedinger für das kritische Lesen des Manuskriptes.

Meinen Eltern in Dankbarkeit für ihre immer wohlwollende Unterstützung meiner Ausbildung.



Curriculum vitae

Am 26. Februar 1951 wurde ich in Zürich geboren. Die Primarschule besuchte ich in Zollikon, das Gymnasium in Zürich, das ich im Herbst 1969 mit der Maturität Typ B abschloss. Die medizinischen Semester habe ich an der Universität Zürich absolviert. Im Frühjahr 1977 bestand ich das eidgenössische Staatsexamen in Zürich und war bis Juni 1979 als Assistenzarzt am Institut für Pathologie der Universität Zürich tätig.

Zusammenfassung. Mitralanulusverkalkungen (MAC) haben wir im Sektionsgut in 6,6% gefunden (89 Fälle von 1341 Autopsien im Jahre 1977). Sie sind vor dem 50. Lebensjahr selten und werden mit höherem Alter immer häufiger (in 12% der über 70jährigen). MAC sind bei Frauen in allen Altersklassen 2–3mal so häufig als beim Mann: 10,7% gegenüber 3,6%.

Klinisch bleiben die MAC meist stumm. Bei der Frau sind sie in 30%, beim Mann in 21% von einem systolischen Herzgeräusch begleitet. Eigentliche Bedeutung erlangen sie erst, wenn aus ihnen Komplikationen erwachsen:

- Eine Mitralinsuffizienz liegt in 10% bei der Frau und in 7% beim Mann vor.
- Rhythmusstörungen sind die häufigste und für den Kliniker wichtigste Folge der MAC: Sie sind in beiden Geschlechtern in 36% vorhanden; in erster Linie handelt es sich um Reizleitungsstörungen, die durch septale Kalkdepots bedingt sind.
- Die am schwersten wiegenden Komplikationen ergeben sich aus der Infektion des Mitralanulus, der als Streuquelle eine Septikämie unterhalten und perianulär zu einer abszedierenden Myokarditis führen kann.
- Eine sehr seltene, bis heute erst 2mal beschriebene Komplikation stellen spontane Kalkembolien dar, die ihren Ursprung im stark verkalkten, ins Herzlumen durchgebrochenen Anulus mitralis haben und zu Infarkten in den Organen des grossen Kreislaufs führen.

Die schweren Komplikationen haben unmittelbar vitale Bedeutung. In der Diagnostik der MAC leistet die Echokardiographie wertvolle Dienste.

Die Mitralanulusverkalkungen beschäftigen aber nicht nur den Internisten. Die nahe topographische Beziehung des Anulus fibrosus zur Arteria circumflexa sinistra im antero-lateralen Sulcus atrioventricularis kann auch den Herzchirurgen vor grosse Probleme stellen, wenn er eine Mitralprothese in einem verkalkten und nekrotischen Anulus verankern will [3, 8].

Die Ursache dieser Läsion ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine wichtige Rolle spielen der Diabetes mellitus, die Hypertonie und Störungen des Calciumstoff-

wechsels. Diabetes mellitus und Hypertonie sind bei Patienten mit MAC signifikant häufiger als im Kontrollkollektiv.

Summary. In a post-mortem study calcification of the mitral anulus fibrosus (MAC) was found in 6.6% (89 cases of 1341 autopsies in 1977). It is rarely seen in the under-50s and the incidence of anulus calcification increases with advancing age (12% in the over-70s). MAC occurs predominantly in women: the incidence in all age groups was found to be 2–3 times more frequent in women than in men (10.7% compared with 3.6%).

Calcification of the mitral anulus is usually asymptomatic. It is associated with a systolic murmur in 30% of females and 21% of males. It becomes relevant only after complications arise:

- Mitral insufficiency is present in 10% of women and in 7% of men.
- Cardiac arrhythmias are the most common and, for the clinician, the most important consequence of MAC: they are present in 36% of both sexes and mainly consist of conduction abnormalities caused by calcium deposits in the septum membranaceum.
- Infection of the mitral anulus represents the most serious complication, as it becomes a source of incessant septicemia. On the other hand, it may also extend into the adjacent myocardium and thus lead to myocardial abscesses.
- A very rare complication reported only twice previously is spontaneous calcific embolism with multiple systemic infarcts, originating from a severely calcified anulus fibrosus with ulceration and extrusion of calcium masses into the left ventricular or atrial cavity.

The severe complications of MAC are of immediate vital importance. Echocardiography is a sensitive instrument in diagnosing this lesion.

MAC is not only a problem for the internist: the close topographic relationship of the anulus fibrosus to the arteria circumflexa sinistra in the antero-lateral sulcus atrioventricularis makes it difficult for the heart surgeon to place a mitral valve prosthesis in a calcified and necrotic anulus.

The etiology of this lesion is not yet entirely clear. Diabetes mellitus, hypertension and disturbances of calcium metabolism play an important role in the pathogenesis of MAC. Diabetes mellitus and hypertension are significantly commoner in patients with MAC than in the control group.

Schon zu Beginn dieses Jahrhunderts haben MÖNKBERG [22] und DEWITZKY [9] Verkalkungen im Bereich des fibrösen Herzskelettes beschrieben. Insbesondere die Verkalkungen des Mitralanulus (mitral anular



Abb. 1. (AZ 202/78). Querschnitt durch die Mitralklappe im Bereich der Hinterwand. Durch grobschollige Kalkmassen aufgetriebener Mitralling mit Durchbruch in die Vorhoflichtung und polypösen Fibrinauflagerungen.

calcification = MAC) sind ein mit zunehmendem Alter recht häufiger Befund. Meist findet sie der Pathologe als Zufallsbefund bei der Autopsie. Gelegentlich stehen aber diese Verkalkungen im Mittelpunkt einer schweren Erkrankung (Abb. 1).

Ein solcher Fall (Fall 1 der Kasuistik) mit überraschenden Sektionsbefunden war für uns Anlass zu einer eigenen Untersuchung. Wir sind den MAC-Fällen im Sektionsgut der letzten Jahre nachgegangen, wobei unser Interesse in erster Linie dem Spektrum der möglichen Komplikationen galt, die von einem schwer verkalkten Mitralanulus ausgehen können.

Zur Ursache der Anulusverkalkungen findet man in der Literatur verschiedene Theorien und Hinweise, doch fehlt bis heute eine befriedigende Erklärung. Wir haben deshalb anhand einer statistischen Auswertung von über 1000 Autopsien eine Antwort auf die Frage gesucht, welche Rolle Stoffwechselstörungen und Begleitkrankheiten in der Pathogenese der MAC spielen.

Patienten und Methode

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit ist den Komplikationen des schwer verkalkten Mitralanulus gewidmet. Anhand von sechs eindrücklichen Fällen des Instituts für Pathologie der Universität Zürich, die wir willkürlich aus dem Sektionsgut der letzten Jahre gewählt haben, werden der klinische Verlauf und die pathologisch-anatomischen Befunde schwerwiegender Komplikationen der MAC beschrieben. Es standen uns hierzu in allen Fällen die klinischen Unterlagen (Krankengeschichten)¹, die Autopsieberichte sowie sämtliche histologischen Präparate und die postmortal angefertigten Koronarangiogramme zur Verfügung. Die histologischen Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt. Ge-

fässe stellten wir zusätzlich mit der van Gieson-Elastin-Färbung dar, zum Nachweis von Kalk benutzten wir die Kossa-Färbung, für Bakterien die Gram-Färbung.

Im zweiten Teil der Arbeit untersuchten wir die Inzidenz der MAC im Autopsiegut nach Altersklassen und nach Geschlechtern getrennt. In den Fällen mit MAC (Testgruppe) wurde die Häufigkeit von Mitralklappendysfunktion und Herzgeräuschen bestimmt. Bei den über 60jährigen berechneten wir die Koinzidenz der MAC mit Diabetes mellitus und Hypertonie. Als Grundlage diente uns die Auswertung der 1515 Autopsien des Instituts vom Jahre 1977. Für die Statistik wurden die 1341 Obduktionen der über 20jährigen berücksichtigt. Den Signifikanznachweis erbrachten wir mit dem χ^2 -Test. Für die Auswertung standen uns der klinische Bericht (Sektionsauftrag), dem wir die Angaben bezüglich Diabetes mellitus und Hypertonie entnommen haben, sowie die Autopsieprotokolle dieses Jahres zur Verfügung.

Kasuistik

Fall 1 (AZ 1156/78)

Klinik. – 81jährige Frau, deren Allgemeinzustand sich aus guter Gesundheit akut verschlechtert hatte. Anamnestisch war eine Hypertonie bekannt. Bei Spitaleintritt war die Patientin somnolent, hatte Fieber von 38,4° C und eine zentrale Zyanose. Akzentuierter I. Herzton und lautes, bandförmiges Systolikum mit punctum maximum über der Herzspitze. Blutdruck 140/80 mm Hg, Puls 64/min, polytope Vorhof-Extrasystolen, Lungenstauung bei einer links-betonen, globalen Herzvergrößerung; Infiltrat im rechten Lungenunterfeld. Blutsenkung 12 mm/Std., Leukozytose von 17 500/mm³ mit Linksverschiebung und toxischer Granulierung. Diagnosen: Pneumonie, biventrikuläre Herzinsuffizienz und Mitralsuffizienz. Der Krankheitsverlauf war gekennzeichnet durch ein wechselhaftes klinisches Bild bezüglich des Fiebers, der Bewusstseinslage und diskreter neurologischer Ausfallserscheinungen sowie durch ein nur ungenügendes Ansprechen auf die kombinierte antibiotische Therapie. Eine Woche vor dem Tod wurde die Patientin erneut somnolent, es traten ein tachykardes Vorhofflimmern und multiple, septische Hautinfarkte auf. Unter einer akuten Magenblutung zerfiel die Patientin rasch und verstarb nach 4wöchigem Krankheitsverlauf im terminalen Nierenversagen.

Pathologisch-anatomische Befunde. – Das Herz wog 520 g; beide Vorhöfe waren dilatiert, die Kammern exzentrisch hypertrophiert. Der Anulus mitralis begrenzte als starre, fingerbreite Kalkspange fast die gesamte Mitralebene. Knotige Massen wölbten sich subvalvulär ins Ventrikellumen vor und waren mit der Klappenunterseite und den Chordae tendineae im Bereich der Hinterwand fest verwachsen. Dies führte zu einer starken Verlagerung des posterioren Mitralsegels, das in seinen basalen Anteilen gegen den Vorhof abgedrängt wurde, während die freien Ränder von den angespannten Chordae tendineae über den Kalkwulst nach unten gezogen wurden. Die Verkalkungen brachen sowohl zwischen den Sehnenfäden ins Ventrikellumen als auch über dem Ansatz des hinteren Mitralsegels in die Vorhoflichtung durch. An den Perforationsstellen hafteten grosse, das Mitralostium stenosierende Thrombenmassen. An der Hinterwand bestand der zerfallende Anulus mitralis histologisch teils aus Kalkherden, teils aus homogen-feinkörnigem, käseartigem Nekrosematerial. Seine Umgebung wies eine ausgedehnte, abszedierende Myokarditis auf, die sich einer Dissektion gleich durch die ganze Lateralwand ins Epikard fortsetzte (Abb. 2). Gramnegative Bakterienrasen liessen sich sowohl im Anulus als auch im Vorhofthrombus nachweisen. An der Vorderwand war der Kalkring von Granulationsgewebe umgeben, das angrenzende Myokard wies an dieser Stelle Druckatrophie und interstitielle Fibrose auf. Einzelne intramurale Koronaräste waren durch Kalkembolien, zum Teil auch durch Embolien aus basophilem, amorphem Nekrosematerial verschlossen. Bis 80% stenosierende Sklerose aller drei Koronararterien und vornehmlich auf die Innenschichten lokalisierte Myokardfibrose.

Als Folge des Kalkdurchbruchs an der Mitralklappe fanden wir ausser im Herzen selbst mikroskopische Kalkembolien in entspre-

¹ An dieser Stelle möchten wir folgenden Spitälern für das Überlassen der klinischen Daten unseren Dank aussprechen: Medizinische Abteilung des Bezirksspitals Uster, des Bürgerspitals Zug, des Spitals Neumünster, Zürich, und Medizinische Klinik des Universitätsospitals Zürich.

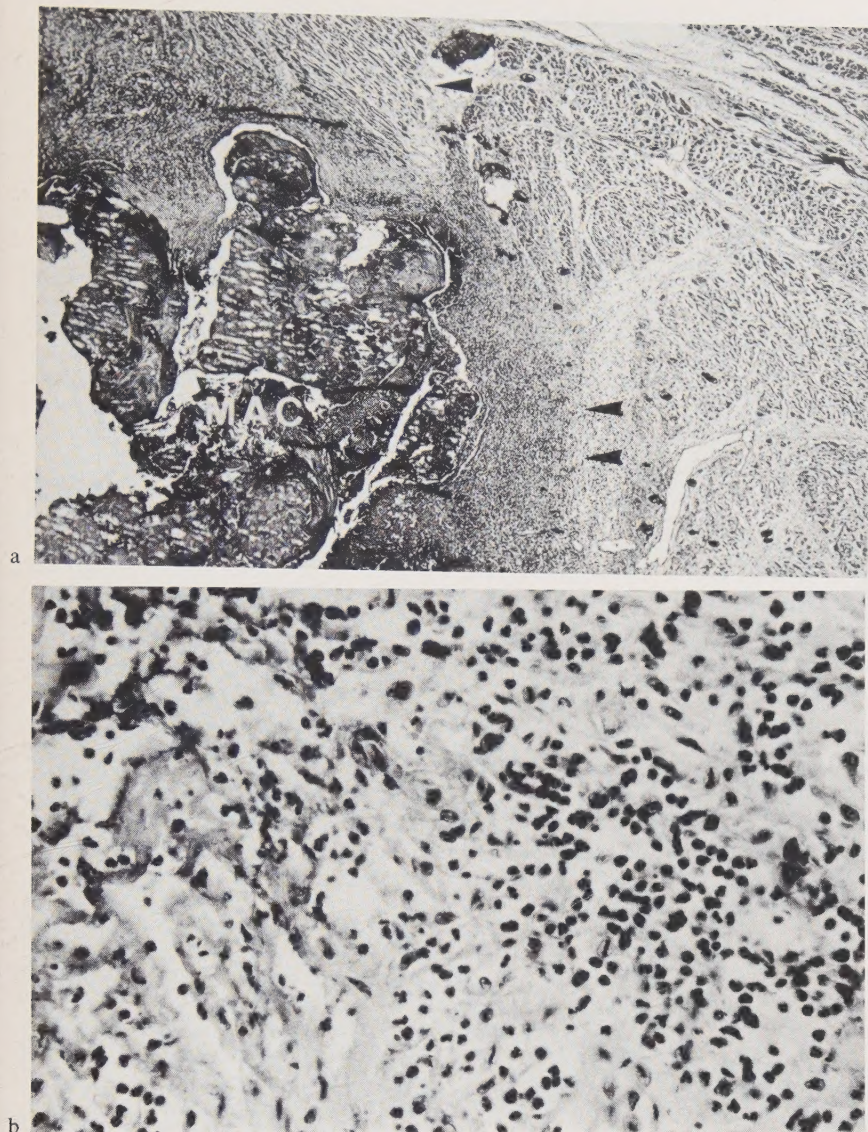


Abb. 2. Fall 1 (AZ 1156/78) (HE). Schnitt durch den verkalkten Mitralanulus mit massiver, aufs Myokard übergreifenden Entzündung.

a) Übersicht: zerfallende Kalkmassen (MAC); vom Anulus ausgehende, abszedierende Myokarditis (Pfeile unten). Druckatrophy der perianulären Herzmuskelfasern (Pfeil oben). Vergrösserung 25fach.

b) Detail aus a: massives Granulozyteninfiltrat. Vergrösserung 300fach.

chenden Kalibern von Hirn-, Milz-, Pankreas-, Nieren-, Nebennieren-, Magen- und Hautgefässen (Abb. 3). Im Hirn führten diese Embolien zu rezidivierenden, bis 1 cm grossen parietalen Rindeninfarkten und zu mehreren frischen und sich organisierenden Infarkten im Kleinhirn. Die Kalkembolien in Nierenrindengefässen hatten eine Grösse bis $250\ \mu$; sie lagen teilweise frei im Gefässlumen, teilweise an der Intima, abgedeckt durch eine feine Zell-Lamelle. Kleinere Kalkfragmente von $10\text{--}20\ \mu$ gelangten bis in Glomerulumkapillaren. Neben Kalkembolien in Pankreasgefässen wies das Organ die typischen Veränderungen der chronischen Pankreatitis auf. Septisch-embolische Gefässverschlüsse und Kalkembolien in der Submukosa des Magens waren die Ursache von mehreren, 2–4 cm langen, tiefen Ulzerationen entlang der kleinen Kurvatur. Die stecknadelkopf- bis fünf frankenstückgrossen Hauteffloreszenzen entsprachen hämorrhagischen Infarkten bei rezidivierenden Embolien in subkutane Gefässe.

In den Lungen fanden wir parazentrale und periphere Thromboembolien mit hämorrhagischen Infarkten und eine Infarktpneumonie im rechten Unterlappen.

Fall 2 (AZ 502/79)

Klinik. – 45jährige Frau, die als Folge einer chronischen interstiellen Nephritis bei jahrelangem Phenacetinabusus an terminaler Niereninsuffizienz mit renaler Anämie und Hypertonie litt. Die Pa-

tientin wurde 3mal wöchentlich hämodialysiert. Im Anschluss an eine Shuntthrombose mit Pyodermie des linken Vorderarms entwickelte sich ein Status febrilis mit Schüttelfrosten. Bei Spitaleintritt war die Patientin subikterisch, tachypnoisch und mit einem Blutdruck von $110/80\ \text{mm Hg}$ hypoton. Auskultatorisch war ein spindelförmiges Systolikum mit punctum maximum über dem *Erbschen Punkt* und der *Mitralis* schon früher aufgefallen. Das Ekg. zeigte Sinustachykardie, Linkshypertrophie und Vorhofüberlastung links. Radiologisch war der Herzschatten gegenüber früheren Befunden vergrössert. Blutsenkung $70\ \text{mm/Std.}$, Linksverschiebung im Differentialblutbild. Diagnose: grampositive Sepsis, wahrscheinlich vom infizierten AV-Shunt ausgehend. Der thrombosierte Cimino-Shunt wurde revidiert, und unter der Kombinationstherapie mit Breitspektrumantibiotika konnte der septische Zustand beherrscht werden. Aber schon 2 Monate später musste die Patientin erneut hospitalisiert werden: Sie war tief komatös, Eigenreflexe fehlten, Babinsky beidseits positiv, Kussmaulsche Atmung und petechiale Hautblutungen. Der Cimino-Shunt war seit einigen Tagen wieder infiziert. Wenige Stunden nach Spitaleintritt verstarb die Patientin im Herz-Kreislauf-Versagen.

Pathologisch-anatomische Befunde. – Das Herz wog 480 g; seröser Perikarderguss. Beide Vorhöfe waren massiv erweitert, die beiden Ventrikel exzentrisch hypertrophiert. U-förmige, unregelmässig-knotige, 10 mm dicke Verkalkungen des Anulus mitralis; einzig der sep-

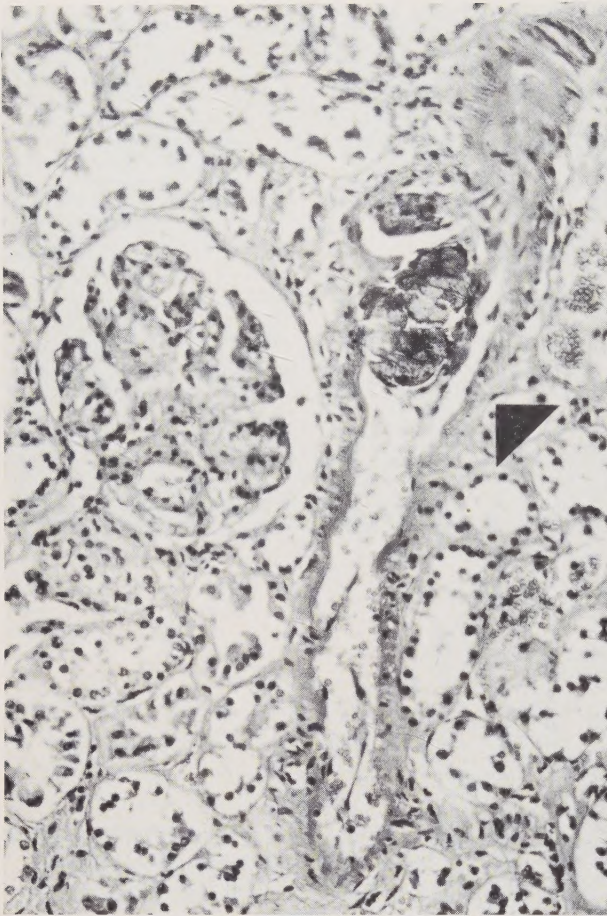


Abb. 3. Fall 1 (AZ 1156/78) (HE). Kalkembolie (Pfeil) mit einem Durchmesser von $250\ \mu$ in einer Arteria radiata der Niere. Vergrößerung 140fach.

tale Anteil blieb unverkalkt. Der Mitrallapparat war durch diese Kalkspange in seiner Lage weitgehend unbeweglich fixiert. Zwischen den Kalkherden lag ein zellreiches und gut kapillarisiertes Bindegewebe mit Histiocyten, mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen, Lymphozyten und Plasmazellen. Die beiden Mitralsegel waren narbig verdickt und wiesen teils frisch thrombosierte Gefässsprossen auf. Mit tiefen Ulzerationen und warzenartigen Fibrinthromben an der Klappebasis boten sie das Bild einer floriden, ulzero-polypösen Mitrallendokarditis. Im Bereich der Lateralwand griff die Entzündung auf den Anulus über und führte zu dessen eitrigem Zerfall und Abszedierung ins angrenzende Myokard. Der infizierte Mitrallanulus und die akute Mitrallendokarditis waren die Quelle septisch-embolischer Streuung in die Organe des grossen Kreislaufs: pyämische Metastasen fanden wir in Hirn, Herz, Leber, Milz, Nieren, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Pankreas, Nebennieren, und in der Haut. Die histologische Untersuchung der Cimino-Fistel am linken Vorderarm ergab eine eitrig-nekrotisierende Vaskulitis mit Abszessherden in der Gefässumgebung. Die fibrosierte Intima wies organisierte und frische Parietalthromben auf, vermutlich die Quelle der multiplen Lungenembolien. Die Milz war mit 380 g septisch geschwollen und zeigte neben den Infarkten einzelne Milzvenen- und -sinusthrombosen. Mit der blassen, fein granulierten Oberfläche und dem verschmälerten Parenchymmantel boten die Nieren das bekannte Bild der chronischen interstitiellen Nephritis im Endstadium; sie wogen zusammen noch 155 g. Als Folge der renalen Hypertonie bewerteten wir die diffuse Hyperplasie beider Nebennierenrinden sowie die allgemeine Arteriosklerose. Alle vier Epithelkörperchen zeigten eine diffuse, teils mikronoduläre Hauptzellhyperplasie, und als Ausdruck des sekundären Hyperparathyreoidismus fanden wir am Knochen eine Fi-

broosteoklasie. Urämie und Herzinsuffizienz waren die Ursache eines fibrinösen Lungenödems, von Pleuraergüssen und Aszites. Als Zufallsbefund ergab die Autopsie ein mikroskopisch kleines papilläres Schilddrüsenkarzinom.

Fall 3 (AZ 982/76)

Klinik. – Bei dieser 77jährigen Frau waren seit vielen Jahren ein mit Steroiden behandeltes Asthma bronchiale, ein Lungenemphysem und ein insulinbedürftiger Diabetes mellitus mit diabetischer Vaskulopathie bekannt. Vor 2 Jahren wurden kurzdauernde Schwindelattacken mit Palpitation und Kollaps internistisch abgeklärt: Im Ekg. lag ein totaler AV-Block mit unregelmässigem, rechts-ventrikulärem Ersatzrhythmus von 40/min vor. Blutdruck 160/80 mm Hg. Systolikum über der *Mitralis*. Klinisch bestanden Zeichen der biventrikulären Herzinsuffizienz. Diagnose: Adams-Stokessche Anfälle bei intermittierendem AV-Block III. Grades. Die Patientin erhielt einen Pacemaker. Zwei Jahre danach musste sie jetzt in stark reduziertem Allgemeinzustand erneut hospitalisiert werden: Kreislauf und Stoffwechsel waren dekompensiert, und die Patientin starb in zunehmender Niereninsuffizienz.

Pathologisch-anatomische Befunde. – Das Herz wog 300 g und wies eine rechts-betonte, exzentrische Hypertrophie beider Ventrikel sowie eine Dilatation der Vorhöfe auf. Der Anulus fibrosus der Mitralklappe war stark verkalkt, wobei diese Verkalkungen auch im septalen Abschnitt ausgeprägt waren. Die histologische Untersuchung des Reizleitungssystems (RLS) in Stufenschnitten ergab folgende Befunde: geringe Fibrose des AV-Knotens, Kompression des Hisschen Bündels im Septum membranaceum durch Kalkmassen und weitgehender Ersatz der Purkinje-Fasern durch Kollagen, vollständige Fibrosierung des rechten Schenkels (RS) an dessen Abgangsstelle (Abb. 4), intakte Nodalarterie, nur geringe Intima-fibrose der intramuralen Koronaräste im Bereich der Kalkdepots. Die Verkalkungen, die somit nicht nur auf den eigentlichen Anulus mitralis beschränkt waren, sondern auf das ganze septale Herzskelett übergriffen, waren herdförmig verknöchert: Zwischen den Spongiosabälkchen waren Fettmark und kleine Gruppen hämatopoietischer Zellen eingelagert. Das Myokard der linken Kammer wies neben fleckförmiger Fibrose bei stenosierender Sklerose des R. interventricularis anterior eine herdförmige, interstitielle Myokarditis auf.

Weitere Sektionsbefunde waren eine fortgeschrittene allgemeine Arteriosklerose und als Ausdruck der Herzinsuffizienz eine rote Lungeninduration, beidseitige Pleuraergüsse sowie eine Stauungsatrophie von Leber (800 g) und Milz (100 g). Im Zusammenhang mit dem Diabetes dürften die teils verkalkten Inselhyalinosen des Pankreas und die Arteriosklerose der Nieren gesehen werden. Als Folge der langjährigen Steroidtherapie waren beide Nebennierenrinden atrophisch, und die Wirbelsäule wies eine schwere Osteoporose (Grad III) mit kyphoskoliotischer Deformation auf.

Fall 4 (AZ 320/76)

Klinik. – 81jährige Patientin, bei der vor 8 Jahren eine digitalisbedürftige Herzinsuffizienz sowie ein Linksschenkelblock festgestellt wurden. 1 Jahr später trat ein totaler AV-Block auf, dessen Ursache man der Koronarsuffizienz zuschrieb. Es wurde ein Pacemaker implantiert. Vor 3 Jahren erforderten Extrasystolen und paroxysmale Kammer-tachykardien eine antiarrhythmische Behandlung. Die jetzige Hospitalisation erfolgte zum Ersatz der Pacemaker-elektrode. Radiologisch bestand eine massive Vergrößerung sämtlicher Herzhöhlen, vor allem des linken Ventrikels. In der d.-v. Projektion kamen Verkalkungen im Bereich der Mitralebene und des Herzskelettes zur Darstellung. Hebender und nach links lateralisierter Herzspitzenstoss im 5. und 6. ICR. Protosystolisches, mittellautes Rückströmungsgeräusch über *Erbschem Punkt* und über der *Spitze*. Elektrokardiographisch lag ein AV-Block III. Grades mit linksventrikulärem Ersatzrhythmus um 40/min bei einer Vorhoffrequenz von 84/min und unabhängigen Schrittmacherimpulsen vor. Blutdruck 160/100 mm Hg. Das Thoraxbild zeigte eine deutliche Gefässumkehr in der Lungenperipherie, vergrösserte Lungengefässhili sowie ein interstitielles Lungenödem und einen Pleuraerguss rechts. Diagnosen: Pace-

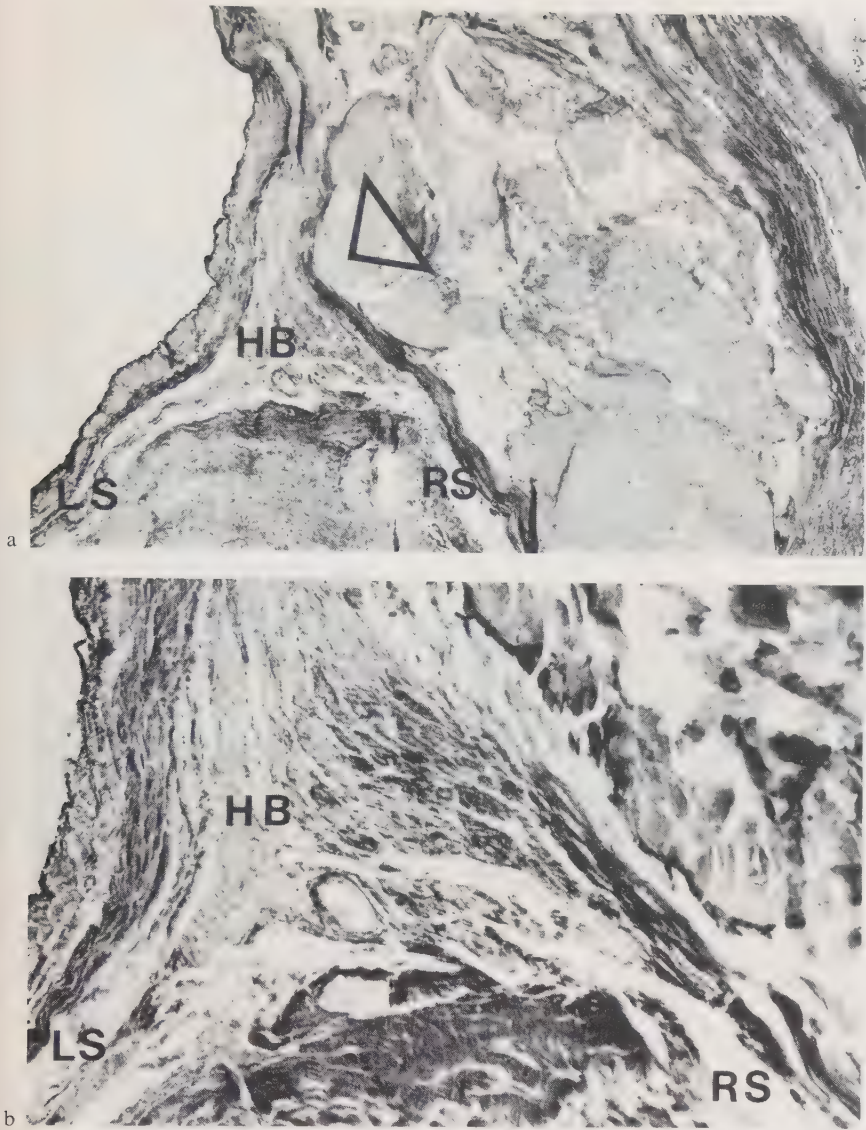


Abb. 4, Fall 3 (AZ 982/76) (vG-E1). Querschnitt durch das Septum membranaceum und das Hissche Bündel (HB). LS = linker Schenkel, RS = rechter Schenkel.
a) Die vom Mitralanulus auf das membranöse Septum übergreifenden Verkalkungen komprimieren das Hissche Bündel (Pfeil). Vergrößerung 30fach.
b) Detail aus a: Das komprimierte Hissche Bündel und der rechte Schenkel sind massiv fibrosiert. Klinisch: AV-Block III. Grades. Vergrößerung 125fach.

makerversagen bei totalem AV-Block, Mitralinsuffizienz. Zweieinhalb Monate nach Neuimplantation einer Elektrode verstarb die Patientin an einer akuten Bronchopneumonie.

Pathologisch-anatomische Befunde. – Das Herz, 550 g schwer, war doppelfaustgross und stark links-betont proportioniert. Dilatation beider Vorhöfe und exzentrische Hypertrophie der Ventrikel (Myokarddicke rechts 3 mm, links 18 mm). Die Pacemakersonde lag in der Spitze des rechten Ventrikels, eingebettet in einen kollagenfaserigen Ring. Unter dem ventralen Trikuspidalsegel haftete ein organisierter Parietalthrombus. Organisierter Herzohrthrombus im linken Vorhof. Fibrosierter Vorderwand-Spitzen-Infarkt. 12 mm dicke, massive Verkalkungen des Anulus mitralis, die in Form eines U von der Vorderwand über die Lateral- und Hinterwand bis ins Septum reichten (Abb. 5). Der Kalk brach an einzelnen Stellen unmittelbar unter das Endokard vor. Eine dünne Fibroseschicht grenzte den Anuluskalk gegen das Myokard ab. Die histologische Untersuchung des RLS ergab folgende Befunde: leichte Fibrose des Sinusknotens, unauffällige Verhältnisse des AV-Knotens, unveränderte AV-Knotenarterie, partielle lipomatöse Atrophie des Hisschen Bündels. Die grobscholligen Verkalkungen führten zu einer schweren Atrophie und Abdrängung des linken Schenkels (LS). Der rechte Schenkel (RS) wies ebenfalls Druckatrophie und Fibrose auf, an einer Stelle wurde er durch Kalkmassen sogar vollständig unterbrochen. Mässige sklerotische Einengung beider Koronarostien.

Weitere Sektionsbefunde: alte Thromben in der V. subclavia rechts; tiefe Beinvenenthrombose links; Sklerose und diskrete hypertensive Veränderungen der Lungenarterien; frische zentrale und rezidivierende periphere Lungenembolien mit hämorrhagischen Infarkten; Stauung und bronchopneumonische Infiltrate in allen Lungenlappen; Stauungsatrophie von Milz und Leber und frische, zentroaziniäre Schocknekrosen der Leber.

Fall 5 (AZ 365/76)

Klinik. – 66jährige Frau, aus deren Anamnese eine Windkesselhypertonie und ein Diabetes mellitus bekannt waren. Vor 1 Jahr traten wiederholt kurzdauernde Schwindelanfälle mit Absenzen auf, gleichzeitig bestand eine Herzinsuffizienz mit Anstrengungsdyspnoe und Nykturie. Der Hausarzt stellte einen AV-Block II. Grades mit 2:1-Überleitung bei hypertonen Blutdruckwerten von 290/110 mm Hg fest. Die Überleitungsstörungen, die auf die Koronarinsuffizienz zurückgeführt wurden, verschwanden vorübergehend unter antiarrhythmischen Medikamenten. Die Patientin erhielt zudem Digitalis und Diuretika. Erneute Synkopen machten aber eine Hospitalisation nötig: Die Patientin war in reduziertem Allgemeinzustand, anämisch, hypertont und bradykard. Hebender Spitzenstoss im 6. ICR. Spindeliges, mittellautes Systolikum mit punctum maximum über *Erbschem Punkt*; Mitralöffnungston. Lungenemphysem und basale Stauungsgeräusche über beiden Lungen. Dolente Stauungsle-

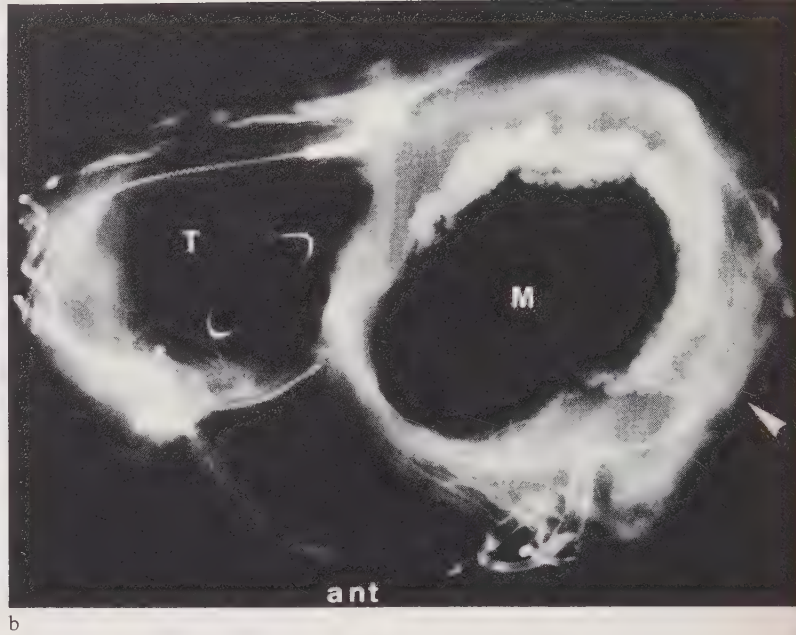
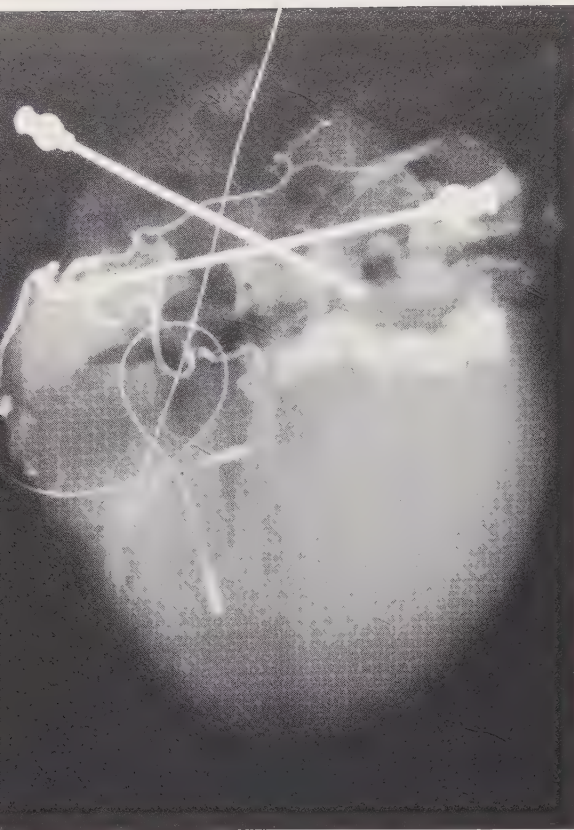


Abb. 5. Fall 4 (AZ 320/76). Die Verkalkungen des Mitralringes im postmortalen Angiogramm. Klinisch: AV-Block III. Grades.

- a) A.-p. Projektion. Rechte Kranzarterie mit Kontrastmittel dargestellt. Zwei Schrittmacherelektroden im rechten Ventrikel.
 b) Der Querschnitt durch die Herzbasis zeigt das Übergreifen der hufeisenförmigen Verkalkungen auf das Septum im Bereich des Reizleitungssystems. Die A. coronaria circumflexa sinistra (Pfeil) verläuft im Sulcus atrio-ventricularis in unmittelbarer Nähe der Mitralanulusverkalkungen. M. = Mitralis, T = Trikuspidalis, ant = anterior.

ber, Halsvenenstauung und Unterschenkelödeme. Im Ekg. wies man jetzt einen AV-Block III. Grades mit linksventrikulärem Ersatzrhythmus um 40/min nach. Die Patientin wurde mit einem definitiven Schrittmacher versehen. Nach vorerst stabilem Verlauf verschlechterte sich ihr Zustand innert 6 Monaten mit Gewichtsverlust, zunehmender Niereninsuffizienz (Harnstoff 90 mg/dl, Kreatinin 6,3 mg/dl), einer Hyperkaliämie (K 6 mÄq/l) und metabolischer Azidose. Elektrokardiographisch war neu ein Rechtsschenkelblock aufgetreten. Die Patientin verstarb im Herzversagen.

Pathologisch-anatomische Befunde. – Das Herzgewicht betrug 380 g; beide Ventrikel wiesen eine symmetrische Hypertrophie auf. Innenschichtbetonte Myokardfibrose bei einer bis 50% stenosierenden Koronarsklerose. Die Mitralsegel waren etwas fibrosiert, der Anulus fibrosus ausgeprägt verkalkt, wobei diese Kalkmassen mit Schwerpunkt im Bereich der Hinterwand und im oberen muskulären Septum lokalisiert waren. Die histologische Untersuchung des RLS in 190 Stufenschnitten ergab folgende Befunde: unauffälliger Sinusknoten, lipomatöse Auflockerung und massive Verkalkungen im oberen Ventrikelseptum, starke lipomatöse Atrophie des AV-Knotens. Das Hissche Bündel wurde durch Kalkmassen nach rechts abgedrängt und wies in seinen dorsalen Anteilen eine hochgradige Druckatrophie und Fibrose auf. Der Abgang des LS wurde durch fibrotische Brücken unterbrochen, und das subendokardiale Fach des LS blieb vorerst leer. Erst auf ventralen Schnitten kam dann der LS zur Darstellung. Der RS wurde schon kurz nach der Bifurkation durch Kalk unterbrochen; in seiner Fortsetzung weiter distal waren nur mehr atrophe und fibrosierte Purkinje-Fasern vorhanden.

Weitere Sektionsbefunde: Atelektase, rote Induration beider Lungen und seröse Pleuraergüsse beidseits; chronische Stauungsorgane;

Hyalinose der Pankreasinseln und frische Erosionen der Magenschleimhaut (300 ml Blut im oberen Gastrointestinaltrakt).

Fall 6 (AZ 1052/78)

Klinik. – 89jährige Patientin mit schweren Polyarthrosen. Eine zunehmende Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes mit Herzinsuffizienz und Ischämiesyndrom der unteren Extremitäten führte zur Hospitalisation. Radiologisch war das Herz biventrikulär vergrößert; fleckige Verkalkungen im Bereich des linken Ventrikels auf Höhe der Mitralis waren vorhanden, wurden aber nicht beachtet. Bandförmiges, lautes Systolikum mit punctum maximum über der Mitralis und Ausstrahlung in die linke Axilla. Im Ekg. lagen Sinusrhythmus, AV-Block I. Grades (PQ = 0,32 sec), ein Rechtsschenkelblock sowie geringe ST-Senkung und T-Veränderungen vor. Blutdruck 160/70 mm Hg. Stauungs-Rasselgeräusche über beiden Lungen; Knöchelödeme. Fehlende Fusspulse mit Ulcera cruris und oberflächlicher Thrombophlebitis. Normochrome Anämie, Leukozytose von 11 700/mm³ mit Linksverschiebung. Blutsenkung 51 mm/Std. Eingeschränkte Nierenfunktion. Spontan-Quick 67%. Diagnose: «Pflegenotfall» mit kompensierter Herzinsuffizienz und arterieller Verschlusskrankheit. Am dritten Hospitalisationstag entwickelte sich ein therapieresistenter Status febrilis mit Temperaturen zwischen 38 und 39° C. Gleichzeitig waren elektrokardiographisch ein tachykardes Vorhofflimmern sowie eine stärkere ST-Senkung links lateral aufgetreten. In progressiver Linksherzinsuffizienz starb die Patientin am siebten Tag.

Pathologisch-anatomische Befunde. – Das Herz wog 450 g und war global vergrößert: beide Vorhöfe waren dilatiert, die Ventrikel rechts-betont exzentrisch hypertrophiert (Myokarddicke rechts

6 mm, links 17 mm). Am Epikard hafteten feinzottige Fibrinbeläge. Die Aortenklappen wiesen eine starke, vorwiegend basale Klappen-sklerose auf mit Protrusion der Verkalkungen in die Sinus Valsalvae sowie sklerotischen Verwachsungen der hinteren und rechten Tasche. Das vordere Mitralsegel war fibrotisch verdickt. Der Anulus mitralis bildete im Bereich der Hinterwand eine unregelmässige, 1–2 cm dicke Kalkspange; histologisch bestand er teils aus Kalk, teils aus nekrotischem Material. Im Septum-Hinterwand-Winkel war der Anuluskalk durch das Endokard ins Ventrikellumen durchgebrochen und hatte die Basis des posterioren Mitralsegels zerstört. Hier hafteten septische Thromben. Spornartige Kalkausläufer liessen sich ins Myokard des linken Ventrikels und ins Septum membranaceum verfolgen. Eine abszedierende Entzündung setzte sich vom Anulus durch das Myokard der Lateralwand fort und führte zu einer fibrinös-eitrigen Durchwanderungsperikarditis. Das übrige Myokard war herdförmig verfettet und zeigte eine grobfleckige Fibrose bei stenosierender Koronarsklerose. Als Folge des anulären Kalkdurchbruchs kam es zur Embolisierung von Kalkfragmenten in Follikelarterien der Milz, in Nierenrindenarterien und Nebennierengefässe, wobei diese Embolien ohne anatomisch erkennbare Folgen blieben.

Weitere Autopsiebefunde: fortgeschrittene Arteriosklerose von Aorta und Beckengefässen, ausgeprägte Sklerose der Pulmonalgefässe; Stauung und Emphysem der Lungen sowie Hydrothorax beid-seits; Stauungsfibrose der Leber mit zentroazinären Nekrosen; ent-zündliche Schwellung der Milz.

Auswertung der Autopsien des Jahres 1977

Von den insgesamt 1515 Autopsien des Jahres 1977 am Institut für Pathologie des Universitätsspitals Zü- rich betrafen 1341 Sektionen Verstorbene im Alter über 20 Jahren. In 89 Fällen wurde der Befund einer Verkalkung des Anulus fibrosus mitralis erhoben. Es waren 61 Frauen (68,5%) und 28 Männer (31,5%). Bezogen auf die Erwachsenenautopsien ergibt dies eine Häufigkeit der MAC von 6,63%. Mitralanulusverkalkungen er- scheinen in der Regel erst in höherem Alter: Von den 89 MAC-Fällen haben wir 76 (85,4%) bei über 70jährigen gefunden, wobei die altersabhängige Zunahme der MAC vor allem bei der Frau ausgesprochen ist (Tab. 1).

Die Untersuchung, wie häufig eine Kombination der MAC (Testgruppe) mit Diabetes mellitus und Hyper- tonie vorlag, verglichen mit einem altersgleichen Kol- lektiv ohne MAC (Kontrollgruppe) im Autopsiegut der über 60jährigen, ergab eine signifikant höhere Koinzi- denz der Anulusverkalkungen mit beiden Begleit- krankheiten (Tab. 2).

Rhythmusstörungen lagen bei Frauen in 36% (Vor- hofflimmern 14, AV-Block 7, Linksschenkelblock 5,

Tabelle 2. Häufigkeit der Kombination von Diabetes mellitus und Hypertonie mit MAC (Testgruppe), verglichen mit Fällen ohne MAC (Kontrollgruppe) im Autopsiegut der über 60jährigen

Testgruppe (n = 87)		Kontrollgruppe (n = 838)		Signi- fikanz
<i>Diabetes mellitus:</i>				
♀	20/60 (33,33%)	♀	70/344 (20,34%)	p < 0,01
♂	6/27 (22,22%)	♂	77/494 (15,58%)	
♀ + ♂	26/87 (29,88%)	♀ + ♂	147/838 (17,54%)	
<i>Hypertonie:</i>				
♀	22/60 (36,66%)	♀	77/344 (22,38%)	p < 0,001
♂	7/27 (25,92%)	♂	71/494 (14,37%)	
♀ + ♂	29/87 (33,33%)	♀ + ♂	148/838 (17,66%)	

Rechtsschenkelblock 4 Fälle), bei Männern in 35,7% (VHF 6, AVB 3, LSB 3, RSB 1 Fall) vor.

Bei den Frauen wurde in 9,8% eine Mitralinsuffi- zienz, in 29,5% ein systolisches Herzgeräusch diagnosti- ziert, bei den Männern in 7,1% eine Mitralinsuffizienz und in 21,4% ein systolisches Geräusch.

Residuen einer abgelaufenen rheumatischen Endo- karditis der Mitralis konnten pathologisch-anatomisch in 5,6% (5 Fälle) in der Testgruppe und in 4,3% (57 Fälle) in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Entzündliche oder embolische Komplikationen der Anulusverkalkungen waren in keinem der 89 MAC- Fälle verzeichnet worden.

Diskussion

In der folgenden Diskussion werden unsere Resul- tate thematisch gegliedert. Die beschriebenen Komplika- tionen können aber nicht nur einzeln auftreten, son- dern gelegentlich beim gleichen Patienten nebeneinan- der vorliegen, wie zum Beispiel in unserem Fall 6.

1. Kalkembolien

Eine aussergewöhnliche und seltene Komplikation der MAC stellen Kalkembolien im grossen Kreislauf dar. Mit einer Grösse von 10–250 µ führten sie in Fall 1 zu lokalisierten Infarkten im Versorgungsgebiet kleinerer und mittelkalibrierter Arterien, zur Hauptsache in Hirn, Myokard, Magen und Haut. Typisch für die rezi- divierenden Mikroembolien ins Zentralnervensystem waren die apoplektiformen Erscheinungen mit wech- selnder Bewusstseinslage und flüchtigen neurologi- schen Ausfallserscheinungen über eine längere Krank- heitszeit. Am Integument kam es zu Hautinfarkten ver- schiedenen Alters, während die Embolien im Myokard multiple, kleine Infarkte verursachten und so zur myo- kardialen Insuffizienz beigetragen haben. Die Emboli- sierung in die Magenschleimhaut hatte eine akute Ma-

Tabelle 1. Prozentuale Alters- und Geschlechtsverteilung der MAC im Sektionsgut des Jahres 1977 am Institut für Pathologie der Univer- sität Zürich

	♀	♂	♀+♂
Alle Alters- klassen	61/568 (10,74%)	28/773 (3,62%)	89/1341 (6,63%)
> 50 J.	61/486 (12,55%)	27/635 (4,25%)	88/1121 (7,85%)
> 60 J.	60/405 (14,81%)	27/521 (5,18%)	87/926 (9,4%)
> 70 J.	57/292 (19,52%)	19/326 (5,82%)	76/618 (12,3%)
> 80 J.	29/116 (25%)	5/102 (4,9%)	34/218 (15,6%)

genblutung zur Folge. Auf der anderen Seite fanden sich in den Fällen 1 und 4 in verschiedenen Organen mikroskopisch kleine Kalkembolien, die weder klinisch noch pathologisch-anatomisch von Bedeutung waren. Histologisch lagen diese Kalkfragmente teils frei in den Gefässlumina, teils randständig, durch eine dünne Endothellamelle von der Strombahn getrennt. Wahrscheinlich vermag das Gefäss solche kleinen Fremdkörper zu endothelialisieren, um eine ungehinderte Zirkulation aufrechtzuerhalten.

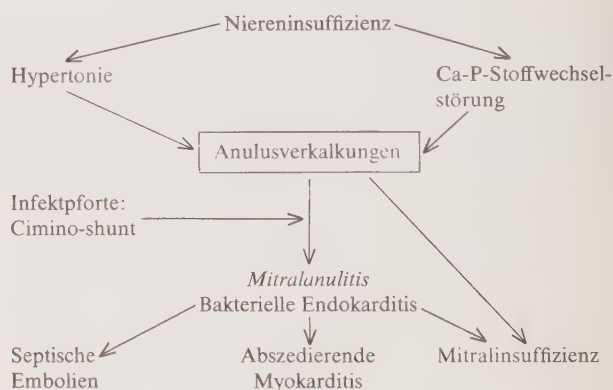
Seit der ersten Beschreibung von Kalkembolien aus dem verkalkten Mitralanulus durch R. E. SCULLY 1963 [5] erfolgte in der Literatur unseres Wissens nur noch ein weiterer Bericht über eine solche Komplikation [26]. Voraussetzung für das spontane Embolisieren von Kalkfragmenten aus dem Herzen ist der Durchbruch der Kalkmassen ins Ventrikel- bzw. Vorhoflumen, eine Voraussetzung, die sich unter der besonderen mechanischen Beanspruchung des Mitralklappenapparates ergeben kann; im Unterschied zu den anderen Herzklappen erfolgt der Klappenschluss der Mitralis während der Phase maximalen Druckanstiegs im linken Ventrikel. Die schweren, ins Ventrikellumen ragenden Anulusverkalkungen führen zudem analog der muskulären Subaortenstenose zu einer Verengung der linksventrikulären Ausflussbahn und damit zu einer Druckerhöhung im linken Ventrikel [18]. Eine vermehrte Druckbelastung und eine veränderte Hämodynamik mit Wirbelbildung im Bereich des subvalvulären Winkels begünstigen die Ulzeration des über den starren Anuluskalk gespannten Endokards. Bevorzugte Lokalisation für diesen Durchbruch ist die hintere Inzisur zwischen den Mitralsegeln [14]. Somit kommt es zum Einpressen von Blut unter hohem Druck in den eröffneten Anulus, die Verkalkungen werden aufgebrochen, und Kalkfragmente können in die Blutbahn gelangen. Ein Vorgang, der mit dem spontanen Embolisieren von Cholesterinkristallen aus arteriosklerotischen Plaques der Aorta verglichen werden kann. Wie in unseren und in den beiden in der Literatur beschriebenen Fällen können solche Kalkembolien einerseits über Jahre ein schwer erklärbares Krankheitsbild schaffen, andererseits aber auch direkt zu letalen Komplikationen führen.

2. Bakterielle Entzündung des Mitralklappenapparates

Der verkalkte Mitralanulus als Sitz und Streuquelle einer bakteriellen Entzündung ist aussergewöhnlich. In Analogie zu anderen, vorbestehenden oder erworbenen Läsionen am Herzen stellen die ausgedehnten Verkalkungen und Nekrosen des Anulus mit ihren anatomischen Veränderungen und funktionellen Folgen einen Locus minoris resistentiae dar und prädisponieren zur Infektion an dieser ungewöhnlichen Lokalisation. Charakteristisch für die Infektion im Anulusbereich ist das

fehlende Ansprechen auch auf potente Antibiotikakombinationen; der Anulus wird durch Kalk und Fibrosegewebe von der Zirkulation und somit von der Erreichbarkeit durch Antibiotika weitgehend ausgeschlossen. Einmal infiziert, unterhält die «Mitralanulitis» den therapeutisch kaum mehr beeinflussbaren Prozess, der sich perianulär ins angrenzende Myokard ausbreitet. In Fall 2, einer erst 45jährigen Frau mit terminaler Niereninsuffizienz, war der verkalkte Anulus als Erregerreservoir von zentraler Bedeutung. Eintrittspforte und Wegbereiter der bakteriellen Entzündung war der immer wieder von neuem infizierte Cimino-Shunt. Als direkte Folge der floriden Mitralentzündung kam es zu septischen Embolien mit Infarkten in den Grosskreislauforganen (Schema 1).

Schema 1. Ätiologische Faktoren und entzündliche Komplikationen der Mitralingverkalkungen in Fall 2.



In Fall 1 führte die perianulär abszedierende Myokarditis schliesslich zur Dissektion der Ventrikelwand mit Durchbruch ins Perikard. Sowohl der aufgebrochene Anulus als auch die endokarditischen Vegetationen am Klappenapparat waren die Quelle embolischer Komplikationen: Es resultierten nebeneinander teils kalkige, teils septische Embolien.

Eine sekundäre bakterielle Endokarditis auf der Basis eines schwer verkalkten Mitralanulus fanden BURNSIDE und DESANTIS in 7 Fällen im Autopsiegut des Massachusetts General Hospital innerhalb einer 8-Jahres-Periode [4–6]. POMERANCE [25] berichtet von 3 Fällen mit bakterieller Endokarditis und 11 Fällen mit thrombotischer Endokarditis unter 258 MAC-Fällen. Auch hier spielt die Ulzeration des anulären Kalkes [9, 14] oder aber eine subanuläre Dissektion eine entscheidende Rolle für das Angehen eines Infektes. POMERANCE [25] beobachtete 12mal Kalk-Ulzerationen an der Mitralklappenbasis unter 258 Fällen von MAC. Unsere Beispiele zeigen, wie wichtig es ist, die Diagnose der MAC bei älteren Patienten in Betracht zu ziehen, und die Forderung, diese Patienten bei jedem Risiko

einer Bakteriämie prophylaktisch mit Antibiotika abzuschirmen, scheint berechtigt [4].

3. Rhythmusstörungen

Unter den ernsthaften Folgen der MAC begegnet der Kliniker zweifellos am häufigsten den Rhythmusstörungen. In nicht weniger als 36% aller MAC-Fälle aus dem Autopsiegut des Jahres 1977 waren anamnestisch Rhythmusstörungen angegeben worden. MÖNCKEBERG [22] hat schon 1904 Kalkniederschläge im septalen Herzskelett beschrieben; er wies darauf hin, dass diese oft gleichzeitig mit Verkalkungen der Aortenklappen und deren Anulus sowie mit Verkalkungen des Mitralansatzrandes vorkommen. Dies ist an sich nicht erstaunlich, bilden doch die Klappenanuli von Aorta, Trikuspidalis und Mitralis zusammen mit den Crura fibrosa des Septums eine entwicklungsgeschichtliche Einheit [14].

Die Erstbeschreibung der Klinik eines AV-Blocks durch septale Kalkeinlagerungen mit vollständiger Unterbrechung des Atrioventrikulärbündels geht auf BONNINGER [2] im Jahre 1908 zurück; MÖNCKEBERG [23] lieferte die histologischen Befunde zu den beiden von BONNINGER beschriebenen Fällen. Seither erschien eine grosse Zahl klinisch-pathologischer Arbeiten zu diesem Thema [1, 9–12, 18, 25, 28, 29, 32, 33]. Trotzdem scheint die hier gezeigte Ursache für Reizleitungsstörungen in der Klinik nicht immer genügend beachtet zu werden, denn in keinem Fall wurde trotz langer klinischer Beobachtung die Ursache des Reizleitungsblocks erkannt.

Auch ohne wesentliche Koronarsklerose können über Jahre fortschreitende Verkalkungen im Septum zu einer Blockierung der supra- und intraventrikulären Reizleitung führen. In den Fällen 3 und 4 lag eine weite Koronarsklerose vor, und einzig Fall 5 bot mit bis zu 50% stenosierender Koronarsklerose einen Grenzbe-

fund. In unmittelbarer Nachbarschaft zu den Verkalkungen allerdings wiesen die intramuralen Koronaräste eine akzentuierte Intimafibrose auf. Terman et al. [32] fanden in 4 Fällen, YATER und CORNELL [33] in 1 Fall schwere, teils obliterierende Sklerose der AV-Knoten-Arterie und ihrer Äste. Eine konstante Beziehung zwischen Koronarsklerose und MAC lässt sich jedoch nicht sicher nachweisen [1, 14, 18, 25]. Im Gegensatz dazu ist eine schwere Aortensklerose mit MAC signifikant gehäuft [25, 27].

In Tabelle 3 sind die wichtigsten Befunde unserer Fälle zusammengestellt. In allen Fällen handelte es sich um Frauen höheren Alters. Die Mitralanulus- und Septumverkalkungen waren von sehr schwerem Ausmass, in Fall 3 hatte der Prozess sogar zu herdförmiger Verknocherung geführt, eine Beobachtung, die ebenfalls schon von MÖNCKEBERG [22] und DEWITZKY [9] gemacht worden war. In Fall 3 begleiteten herdförmige, chronisch-entzündliche Infiltrate die Kalkablagerungen.

Mit je 100 Stufenschnitten haben wir das Reizleitungssystem unserer Fälle histologisch untersucht. Dabei zeigte sich, dass das Hissche Bündel bevorzugt und am stärksten geschädigt wurde, da es in seinem Verlauf durch das Septum membranaceum von den Kalkspornen aus dem Mitralanulus zuerst erreicht wird (s. Abb. 4). In allen Fällen wiesen die Purkinje-Fasern eine schwere Atrophie und Fibrose durch Kompression auf; teils waren sie durch die Ausdehnung der Kalkmassen unterbrochen. In Fall 4 fanden sich neben kollagenfasrigem Ersatz auch Fettzellnester, entsprechend einer lipomatösen Atrophie. Die Ausdehnung der Verkalkungen nach proximal führte in den Fällen 3 und 5 zu Atrophie und Fibrose des AV-Knotens. In allen Fällen reichten die Kalkdepots auch in tiefere Septumabschnitte, wo sie die beiden Reizleitungsschenkel komprimierten.

Tabelle 3. Die wichtigsten Befunde der Fälle von MAC mit Rhythmusstörungen

	Fall 3, ♀ / 77 J.	Fall 4, ♀ / 81 J.	Fall 5, ♀ / 66 J.
<i>Histologische Befunde am Reizleitungssystem:</i>			
Sinusknoten	intakt	leichte Fibrosierung	intakt
Atrioventrikulärknoten	Fibrosierung	intakt	starke lipomatöse Atrophie
Hissches Bündel	Kompression durch Kalk, Atrophie und Fibrose	lipomatöse Atrophie	hochgradige Druckatrophie und Fibrose
Linker Schenkel	leichte Fibrosierung	schwere Atrophie	Unterbruch durch Fibrose
Rechter Schenkel	vollständige Fibrosierung am Abgang	Druckatrophie, Fibrose und Unterbrechung durch Kalkmassen	Unterbruch durch Kalkmassen und Fibrose
<i>Rhythmusstörungen</i>			
	AV-Block I., später III. Grades, re.-ventrikulärer Ersatzrhythmus, Adams-Stokessche Anfälle, supra-ventrikuläre Extrasystolen	LSB, später AV-Block III. Grades, li.-ventrikulärer Ersatzrhythmus, Extrasystolen, Kammer-tachykardien	RSB, AV-Block II., später III. Grades, li.-ventrikulärer Ersatzrhythmus, Adams-Stokessche Anfälle

Verkalkungen des Herzskelettes können sich mit einem Adams-Stokesschen Anfall erstmals klinisch manifestieren. Die Blockierung der Reizleitung bringt aber auch eine erhöhte Bereitschaft zu ektopischer Reizbildung mit sich: In den Fällen 3 und 4 wurden Extrasystolen supraventrikulären und ventrikulären Ursprungs beobachtet, und in Fall 4 waren wiederholt Kammetachykardien aufgetreten. Solche gefährlichen Rhythmusstörungen können natürlich jederzeit zu einem plötzlichen Herztod führen.

4. Klappendysfunktion und Herzgeräusche

Eine Mitralklappeninsuffizienz bei MAC fanden wir in der Testgruppe in 10% bei der Frau und in 7% beim Mann. Sie hat im wesentlichen zwei Ursachen: Einmal behindern oder verunmöglichen exzessive Anulusverkalkungen die physiologischen muskulären Sphinkterbewegungen der Klappenebene während der ventrikulären Systole. Dieser Mechanismus verkleinert normalerweise die freie Mitralöffnung, die durch die Segelklappen geschlossen werden muss [18, 24, 27, 29, 31]. Andererseits lässt die Immobilisierung der Mitralsegel in geöffneter Stellung einen Klappenschluss gar nicht mehr zu: Die Basis gegen den Vorhof gewölbt, die freien Ränder durch die angespannten Chordae tendineae ventrikulwärts über den anulären Kalkwulst gezogen, entspricht die Verlagerung der Klappen derjenigen bei Mitrалprolaps. Diese Klappenposition und der Verlust der anulären Sphinkterfunktion sind für die Klappeninsuffizienz verantwortlich. Der Schweregrad der Insuffizienz wird übereinstimmend als leicht bis mittleren Grades angegeben [27, 29]; selten ist eine MAC die Ursache einer schweren Klappeninsuffizienz.

Anulusverkalkungen, die in Form einer Kalkleiste weit ins Ventrikellumen ragen, können sogar eine Stenose, häufiger noch ein kombiniertes Mitrалvitium verursachen [17, 18]. Eine Mitrалstenose allein scheint viel seltener vorzukommen; in Fall 5 spricht der Mitrалöffnungston für das Vorliegen einer Stenose. GEILL [11] fand unter 230 MAC-Fällen nur 5 Mitrалstenosen, die rein auf Verkalkungen des Mitrалrings zurückgeführt werden konnten. HAMMER et al. [17] beschrieben vier Fälle von Mitrалstenosen bei massiven MAC und kleinem, hypertrophiertem linken Ventrikel mit Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn.

Mit der Echokardiographie lassen sich Anulusverkalkungen, Klappenverlagerungen und Funktionsstörungen des Mitrалapparates mit grosser Sicherheit erfassen [7, 10]. Die dynamische Darstellung der Klappenbewegungen erlaubt auch Rückschlüsse auf den Schweregrad der Klappendysfunktion. Gelegentlich können massive Anulusverkalkungen im Röntgenbild als charakteristische, J-, U- oder ovalär geformte, dichte oder granuläre Verschattungen in der dorso-ventralen, besser in der Fechter-Projektion erkannt werden [4, 18,

21, 27]. Nach UEHLINGER [16] sind Verkalkungen des Anulus fibrosus oft von ausgedehnten Verkalkungen der Rippenknorpel begleitet. Diese sind röntgenologisch leicht erkennbar und können als Hinweis gewertet werden, da die Anulusverkalkungen in der Thoraxaufnahme wegen ungenügender Exposition und röntgendichter Überlagerungen nicht immer zur Darstellung kommen [4, 29].

Die Koinzidenz eines systolischen Geräusches mit MAC, in unserer Untersuchung in 30% bei der Frau, und in 21% beim Mann, ist auffallend häufig. In allen Fällen unserer Kasuistik wurde ein systolisches Herzgeräusch über dem Erbschen Punkt und/oder der Mitrallis, in Fall 6 mit Ausstrahlung in die linke Axilla, auskultiert. Die exakte Ursache des Geräusches kann aber oft nicht eindeutig nachgewiesen werden [12]. Offenbar sind es die Verkalkungen selbst, die bei intakten Klappen dieses Geräusch verursachen, oder dann ist es Ausdruck einer Mitrалinsuffizienz. RYTAND und LIPSITCH [28] führen das Geräusch nicht auf die Kalkmassen, sondern auf asynchrone Vorhof- und Ventrikelaktionen bei Reizleitungsstörungen zurück. SIMON und LIU [31] beschreiben das für MAC typische Geräusch als lautes und rauhes, apikales Systolikum mit Ausstrahlung in die Axilla.

5. Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung der MAC

Unbestritten stellen die Mitrалanulusverkalkungen einen häufigen Befund dar. Der Pathologe trifft sie je nach Selektion des Autopsiegutes in 6–10%. GIESE [14] fand sie in 7,4% (700 Autopsien), SIMON und LIU [31] in 10% (590 Autopsien) und POMERANCE [25] in 8,5% (3334 Autopsien von über 50jährigen).

Mit 10,7% bei der Frau, und 3,6% beim Mann (total 6,6% von 1341 Autopsien) in unserer Jahresstatistik entspricht die gefundene Inzidenz für MAC den Angaben in der Literatur. Die Aufschlüsselung nach Altersklassen zeigt eine strenge Altersabhängigkeit dieser Läsion. Vor dem 6. Lebensjahrzehnt werden Anulusverkalkungen relativ selten gesehen. Mit höherem Alter verschiebt sich das Geschlechtsverhältnis noch weiter zu Gunsten der Frau, wobei die Ursache für diese Besonderheit nicht geklärt ist.

6. Ursachen der Mitrалanulusverkalkungen

Die Frage nach den Ursachen der MAC hat die Forscher seit ihrer Entdeckung beschäftigt. Ein Teil der Autoren nimmt an, dass es sich um einen rein degenerativen und altersabhängigen Prozess handelt [1, 9, 13, 14, 33]. Von anderer Seite wurde versucht, die MAC mit der rheumatischen Erkrankung des Herzens in Zusammenhang zu bringen [15, 29]. GEILL [12] fand in 14 von 230 MAC-Fällen Residuen einer rheumatischen Endokarditis. GROSS und FRIEDBERG [15] betrachteten den Mi-

tralring sogar als primären Sitz und Ausgangspunkt der rheumatischen Valvulitis.

In der eigenen Untersuchung hatten wir unter 89 MAC-Fällen nicht häufiger endokarditische Residuen gefunden als in der Kontrollgruppe (5,6% gegenüber 4,3%). Verkalkungen des Mitralanulus können gelegentlich nach rheumatischer Erkrankung auftreten, doch dürfte diese Genese im ganzen gesehen eine untergeordnete Rolle spielen. Zudem gibt es wesentliche pathologisch-anatomische Unterschiede zwischen den sekundären Verkalkungen nach rheumatischer Mitralendokarditis und der eigentlichen MAC [1, 11, 14, 18, 20, 30, 31]: Rheumatische Läsionen sind vorwiegend auf die Klappensegel beschränkt, führen zu ausgesprochenen Mitralvitien und finden sich in der Regel bei jüngeren Patienten. Eine sichere Unterscheidung ist jedoch weder klinisch noch pathologisch-anatomisch in jedem Fall möglich.

Unsere Resultate in bezug auf Begleitkrankheiten bestärken uns in der Annahme, dass einerseits besonderen atheromatose- und -sklerosefördernden Stoffwechselverhältnissen, andererseits mechanisch-hämodynamischen Faktoren, z. B. einer erhöhten Druckbelastung des Mitralklappenapparates, eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der MAC zukommt:

Wir konnten nachweisen, dass der Diabetes mellitus bei Patienten mit MAC signifikant häufiger vorkommt als in einer altersgleichen Kontrollgruppe (s. Tab. 2). Obwohl der Diabetes als Kofaktor im Schrifttum immer wieder genannt wird [26, 27], wurde seine Bedeutung statistisch nie belegt.

Bedingungen, die zu linksventrikulärer Druckerhöhung und somit zu verstärkter Belastung des als Anker und Angel der Segelklappen dienenden Anulus fibrosus führen, stellen einen weiteren, wichtigen ätiologischen Faktor dar. Wir fanden unter den Patienten mit MAC signifikant häufiger Hypertoniker als in der Kontrollgruppe (s. Tab. 2). Die Ergebnisse sind wesentlich deutlicher als die früherer Untersuchungen [25, 28]. Neben der arteriellen Hypertonie kann eine valvuläre Aortenstenose oder die idiopathische muskuläre Subaortenstenose in analoger Weise wirken. KRONZON und GLASSMAN [19] fanden in 37% ihrer Fälle mit idiopathischer hypertropher Subaortenstenose gleichzeitig Verkalkungen des Mitralanulus.

Einen weiteren ätiologischen Faktor sehen Terman et al. [32] in der Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produktes im Serum bei chronischer Niereninsuffizienz. Das mag erklären, weshalb in Fall 2 derart massive Verkalkungen des Mitralanulus schon bei einer erst 45jährigen Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz aufgetreten sind (s. Schema 1). Es konnten kaum altersbedingte, degenerative Mechanismen allein für diesen Befund verantwortlich sein. Die renale Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie einerseits

und die Störung des Ca-P-Stoffwechsels andererseits haben zu einer Akzeleration der Verkalkungen im Herzskelett geführt. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus, das erhöhte Ca-P-Produkt im Serum sowie das alkalische Gewebemilieu nach forcierter Hämodialyse begünstigen die Präzipitation von Calciumsalzen [27].

Interessant sind im Zusammenhang mit Stoffwechselstörungen die Fälle von ROBERTS und PERLOFF [27]: Von 87 Patienten mit MAC waren 8 vor dem 40. Altersjahr verstorben: 3 hatten ein Marfan-Syndrom, 2 ein Hurler-Syndrom, und 3 hatten an Stoffwechselstörungen mit Hypercalciämie gelitten. Offenbar können auch Defekte des Bindegewebes an sich eine frühzeitige Verkalkung des fibrösen Herzskelettes fördern.

Dass Frauen weitaus häufiger MAC entwickeln als Männer, ist eine seit langem bekannte Tatsache. Eine erhöhte Inzidenz des Diabetes mellitus und der Hypertonie bei der Frau, wie wir sie gefunden haben, liefert eine mögliche Erklärung für diesen Befund; der Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Aufgrund unserer Resultate betrachten wir die Mitralanulusverkalkungen als einen «degenerativen» Prozess, der durch Störung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels und in gleicher Weise wie die allgemeine Arteriosklerose durch Diabetes mellitus und Hypertonie gefördert wird.

- 1 Bertolatus J. A., Ridolfi R. L., Hutchins G. M.: Complete heart block caused by calcific mitral anulus fibrosis. *Johns Hopk. med. J.* 135, 199–203 (1974).
- 2 Bonninger M.: Zwei Fälle von Herzblock. *Dtsch. med. Wschr.* 34, 2292 (1908).
- 3 Borst H. G., Klinner W., Senning A.: Herz und herznahe Gefässe. In: *Allgemeine und spezielle Operationslehre*, Bd. VI/2, S. 522–538. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1978.
- 4 Burnside J. W., Desantis R. W.: Bacterial endocarditis on calcification of the mitral anulus fibrosus. *Ann. intern. Med.* 76, 615–618 (1972).
- 5 Castleman B., Kibbee Betty U.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 71-1963. *New Engl. J. Med.* 269, 1086–1092 (1963).
- 6 Castleman B., McNeely Betty U.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-1964. *New Engl. J. Med.* 270, 678–685 (1964).
- 7 D'Cruz I. A., Cohen H. C., Prabhu Ravindra, Bisla Virendra, Glick G.: Clinical manifestations of mitral anulus calcification, with emphasis on its echocardiographic features. *Amer. Heart J.* 94, 367–377 (1977).
- 8 Derra E., Bircks W.: Mitralchirurgie. In: *Handbuch der Thoraxchirurgie*, Ergänzungswerk: Herzchirurgie. Band II, S. 823–880. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1976.
- 9 Dewitzky W.: Über den Bau und die Entstehung verschiedener Formen der chronischen Veränderungen in den Herzklappen. *Virchows Arch. path. Anat.* 199, 273–377 (1910).
- 10 Gabor G. E., Mohr B. D., Goel P. C., Cohen B.: Echocardiographic and clinical spectrum of mitral anular calcification. *Amer. J. Cardiol.* 38, 836–842 (1976).
- 11 Geill T.: Calcification of the left anulus fibrosus (230 cases). *Acta med. scand.* 138, Suppl. 239, S. 153–156 (1950).
- 12 Geill T.: Calcification of the left anulus fibrosus. *J. Geront.* 6, 327–333 (1951).
- 13 Geill T., Kiaer W.: Further investigations into changes of aging in

- the left atrioventricular fibrous ring. *Acta med. scand.* 142, Suppl. 266, S. 413–417 (1952).
- 14 Giese W.: Die Verkalkungen des Herzskeletts. *Beitr. path. Anat.* 89, 16–39 (1932).
 - 15 Gross L., Friedberg C. K.: Lesions of the cardiac valve rings in rheumatic fever. *Amer. J. Path.* 12, 469–493 (1936).
 - 16 Hadorn W., Zöllner N.: Vom Symptom zur Diagnose, 7. Aufl., S. 96. S. Karger Verlag, Basel/München 1979.
 - 17 Hammer W. J., Roberts W. C., de Leon A. C. jr.: Mitral stenosis, secondary to combined massive mitral anular calcific deposits and small, hypertrophied left ventricles. Hemodynamic documentation in four patients. *Amer. J. Med.* 64, 371–376 (1978).
 - 18 Korn D., Desanctis R. W., Sell S.: Massive calcification of the mitral anulus. A clinicopathological study of fourteen cases. *New Engl. J. Med.* 267, 900–909 (1962).
 - 19 Kronzon I., Glassman E.: Mitral ring calcification in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Amer. J. Cardiol.* 42, 60–66 (1978).
 - 20 Luisada A.: Escleroses valvulares calcificadas, by Dr. R. M. Oliveira. Book review. *Amer. Heart J.* 29, 139 (1945).
 - 21 Marks J. H.: Calcification in the anulus fibrosus of the mitral valve. *New Engl. J. Med.* 214, 411–414 (1936).
 - 22 Mönckeberg J. G.: Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen. *Virchows Arch. path. Anat.* 176, 472–514 (1904).
 - 23 Mönckeberg J. G.: Untersuchungen über das Atrioventrikulärbündel im menschlichen Herzen. Fischer Verlag, Jena 1908.
 - 24 Perloff J. K., Roberts W. C.: The mitral apparatus, functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 46, 227–239 (1972).
 - 25 Pomerance Ariela: Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. *J. clin. Path.* 23, 354–361 (1970).
 - 26 Ridolfi R. L., Hutchins G. M.: Spontaneous calcific emboli from calcific mitral anulus fibrosus. *Arch. Path. Lab. Med.* 100, 117–120 (1976).
 - 27 Roberts W. C., Perloff J. K.: Mitral valvular disease. A clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. *Ann. intern. Med.* 77, 939–975 (1972).
 - 28 Rytand D. A., Lipsitch L. S.: Clinical aspects of calcification of the mitral anulus fibrosus. *Arch. intern. Med.* 78, 544–564 (1946).
 - 29 Schott C. R., Kotler M. N., Parry W. R., Segal B. L.: Mitral anular calcification. Clinical and echocardiographic correlations. *Arch. intern. Med.* 137, 1143–1150 (1977).
 - 30 Sell S., Scully R. E.: Aging changes in the aortic and mitral valves. *Amer. J. Path.* 46, 345–365 (1965).
 - 31 Simon M. A., Liu S. F.: Calcification of the mitral valve anulus and its relation to functional valvular disturbance. *Amer. Heart J.* 48, 497–505 (1954).
 - 32 Terman D. S., Alfrey A. C., Hammond W. S., Donndelinger T., Ogden D. A., Holmes J. H.: Cardiac calcification in uremia. A clinical, biochemical and pathologic study. *Amer. J. Med.* 50, 744–755 (1971).
 - 33 Yater W. M., Cornell V. H.: Heart block due to calcareous lesions of the bundle of His. Review and report of a case with detailed histopathologic study. *Ann. intern. Med.* 8, 777–789 (1935).

